

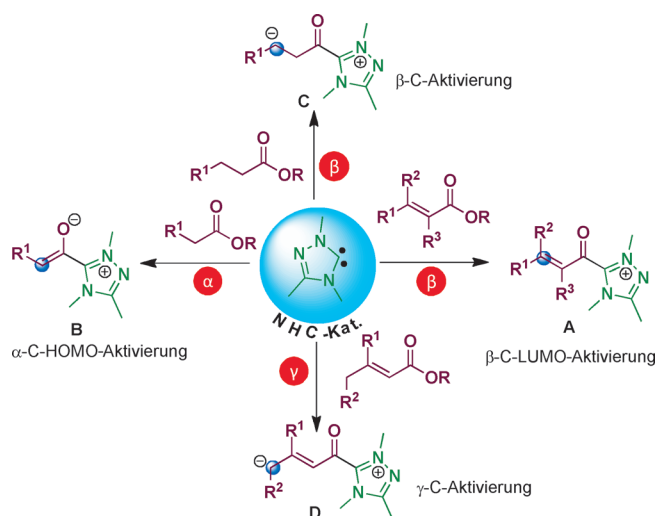
Durch N-heterocyclische Carbene katalysierte Aktivierung von Estern: eine Option für asymmetrische Dominoreaktionen**

Pankaj Chauhan und Dieter Enders*

Asymmetrische Synthesen · Dominoreaktionen · Ester · N-heterocyclische Carbene · Organokatalyse

Während der letzten Jahre konnten wir einen enormen Fortschritt im Bereich der asymmetrischen organokatalytischen Dominoreaktionen beobachten. Erklärbar ist dies durch die vielen Vorteile, die diese Kaskadensequenzen mit sich bringen, sowie durch zahlreiche Anwendungen im Bereich der asymmetrischen Synthese von wertvollen, mehrfach funktionalisierten chiralen Molekülen, einschließlich Natur- und Wirkstoffen.^[1] Seit etwa fünf Jahren sind N-heterocyclische Carbene (NHCs) für die Entwicklung neuer asymmetrischer Dominoreaktionen gleichermaßen bedeutsam wie andere Organokatalysatoren.^[2] Die organokatalytische Funktionalisierung von Carbonylverbindungen, wie Aldehyden und Ketonen sowie deren α,β -ungesättigten Varianten, spielt eine zentrale Rolle bei der Entwicklung neuer asymmetrischer Dominoreaktionen über Lewis-Basenkatalyse durch Amine oder NHCs.

Ester spielen eine zentrale Rolle bei biologischen und präparativen organischen Transformationen. Zwar ist keine organokatalytische Aktivierung von Estern durch Iminium/Enamin-Intermediate möglich, jedoch ist die NHC-vermittelte Aktivierung von Estern für Umesterungen seit dem ersten Jahrzehnt dieses Jahrhunderts gut etabliert.^[3] Erst kürzlich wurde erkannt, dass die α -, β - und γ -Funktionalisierung von Estern durch NHC-Katalyse erreicht werden kann. NHCs sind Lewis-Basen und addieren leicht an Ester, die eine gute Abgangsgruppe (OR) enthalten, wodurch aktivere Spezies entstehen. Im Anschluss an die Reaktion des NHC-Katalysators werden die α,β -ungesättigten Ester in die ungesättigten Acylazolium-Intermediate **A** umgewandelt (Schema 1).^[4,5] Ein Ester, der α -Wasserstoffatome enthält, reagiert mit einem NHC nach Deprotonierung zum reaktiven Enolat **B**.^[6–9] Weiterhin ist es möglich, das β -Kohlenstoffatom eines gesättigten Esters durch Addition eines NHC an die Ester-Carbonylgruppe zu aktivieren, wodurch die nucleophile



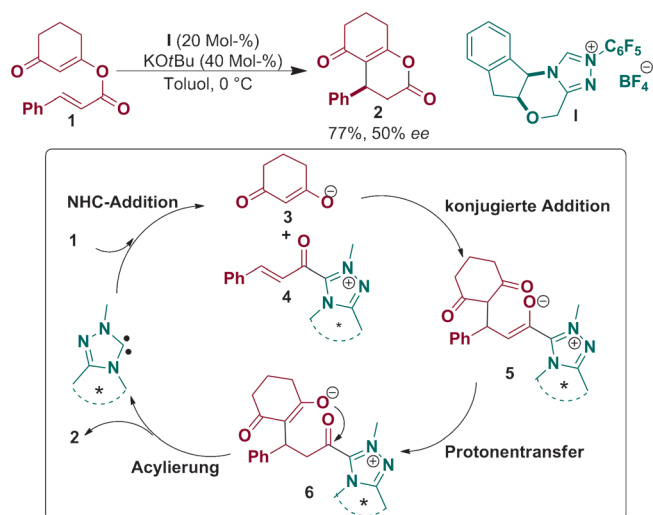
Schema 1. Aktivierung von Estern unter NHC-Katalyse. HOMO = höchstes besetztes Molekülorbital, LUMO = niedrigstes unbesetztes Molekülorbital.

Spezies **C** für einen elektrophilen Angriff verwendet werden kann.^[10] Ebenso können ungesättigte Ester, die ein Wasserstoffatom am γ -Kohlenstoffatom tragen, durch NHCs über Deprotonierung aktiviert werden, wobei sich vinyloge Enolate **D** bilden.^[11] Die reaktiven Intermediate **A–D** können schließlich in stereoselektiven Dominoadditionen/-cyclisierungen mit geeigneten Substraten umgesetzt werden, um biologisch interessante Verbindungen wie Lactone oder Lactame herzustellen. Aus diesem Grund sind Ester herausragende Substrate für NHC-vermittelte Transformationen und bieten zahlreiche Vorteile wie hohe Stabilität sowie einfache Verfügbarkeit und erfordern, anders als zuvor verwendete Substrate (wie Ketene, Aldehyde, Enale, Halogenale, Inale oder Säurehalogenide), nicht den Zusatz relativ teurer Oxidationsmittel.

Die Verwendung von Estern als Substrate in NHC-katalysierten Dominoreaktionen wurde 2009 von Lupton et al. beschrieben.^[4] Sie entwickelten die Dominosequenz aus Addition und Acylierung von Enolaten mit α,β -ungesättigten Acylazolium-Intermediaten, wobei beide aus einem NHC und einem α,β -ungesättigten Ester hergestellt wurden. Die

[*] Dr. P. Chauhan, Prof. Dr. D. Enders
Institut für Organische Chemie, RWTH Aachen
Landoltweg 1, 52074 Aachen (Deutschland)
E-Mail: enders@rwth-aachen.de
Homepage: http://www.oc.rwth-aachen.de/akenders/enders_d.html

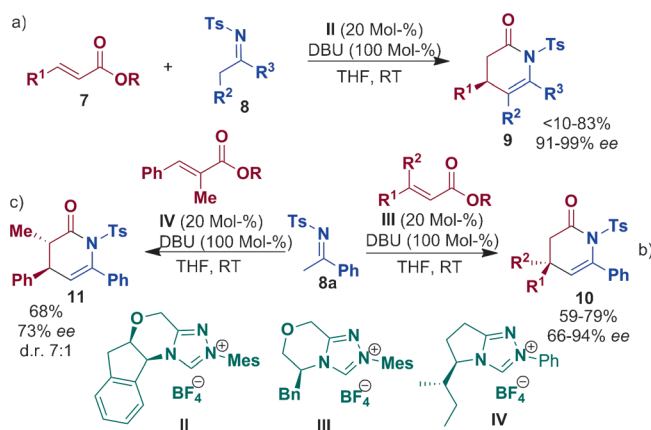
[**] Wir danken dem Europäischen Forschungsrat (ERC Advanced Grant „DOMINOCAT“) für die finanzielle Unterstützung.



Scheme 2. NHC-katalysierte Dominosequenz aus konjugierter Addition und Acylierung unter Bildung von Dihydropyranonen.

asymmetrische Variante dieser Transformation unter Verwendung des Esters **1** als Substrat und **I** als Präkatalysator lieferte das Dihydropyranon **2** mit 50 % *ee* (Schema 2). Dieser Bericht wird als bedeutsamer Durchbruch betrachtet, da er die erste konjugierte Addition an ein α,β -ungesättigtes Acylazolium-Intermediat, hergestellt aus einem Ester, ist. Der vorgeschlagene Mechanismus umfasst die konjugierte Addition des parallel gebildeten Enolats **3** an **4**, wodurch das Enolat **5** entsteht. Dieses liefert nach Protonentransfer über **6** und intramolekularer Acylierung das gewünschte Dihydropyranon **2**.

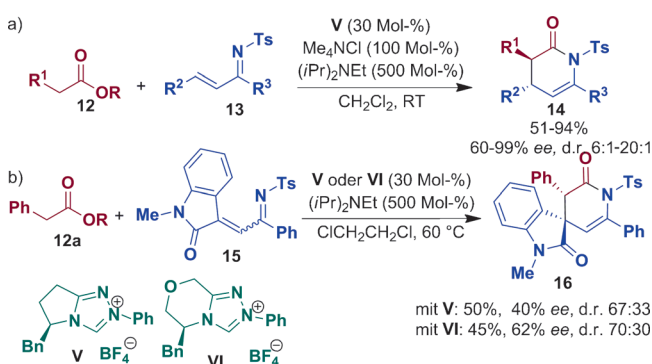
Kürzlich beschrieb die Gruppe um Chi eine ähnliche LUMO-Aktivierung α,β -ungesättigter Ester **7** durch NHCs, wobei die entsprechenden Acylazolium-Intermediate für die Entwicklung einer hoch stereoselektiven Dominosequenz aus Michael-Addition und Lactamisierung von *N*-Tosyliminen **8** zu Lactamen **9–11** verwendet wurden (Schema 3).^[5] Verschiedene ungesättigte Ester **7** wurden unter NHC-Katalyse mit **II** (Schema 3a) umgesetzt. Allerdings lieferten die NHCs



Scheme 3. Dominosequenz aus Addition und Lactamisierung über α,β -ungesättigte Acylazolium-Intermediate. DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, Mes = Mesityl, Ts = Tosyl.

aus **III** und **IV** bessere Ergebnisse bezüglich Ausbeute und Stereoselektivität der entsprechenden Lactame **10** bzw. **11**, besonders im Fall von β -disubstituierten und α -substituierten Estern (Schema 3b,c). Der postulierte Reaktionsweg für diese Transformationen verläuft über eine 1,4-Addition des Enamids (gebildet aus Imin **8** unter basischen Bedingungen) an das α,β -ungesättigte Acylazolium-Intermediat **A** (Schema 1), gefolgt von einer Aza-Claisen-Umlagerung und anschließenden Lactamisierung zum gewünschten Produkt. Alternativ sollte eine Michael-Addition von **8** an **A** in Betracht gezogen werden.

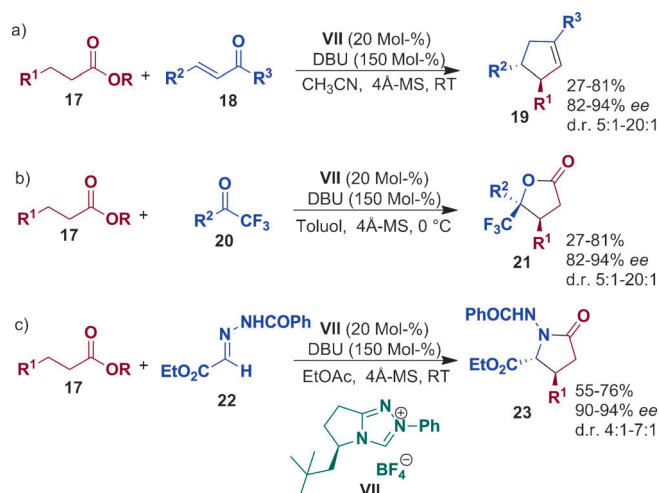
Chi und Mitarbeiter berichteten über die NHC-katalysierte Bildung der von Arylessigsäureestern abgeleiteten Triazoliumenolate **B** (Schema 1) und deren Anwendung in der enantioselektiven Dominosequenz aus Michael-Addition und Lactamisierung mit α,β -ungesättigten Iminen (Schema 4).^[6] Mit einer katalytischen Menge **V** reagierten die



Scheme 4. Dominosequenz aus Michael-Addition und Lactamisierung über Enolate.

Arylester, die α -Wasserstoffatome tragen, mit verschiedenen α,β -ungesättigten Aryl- und Heteroaryliminen **13** und eröffneten somit einen direkten Zugang zu den entsprechenden δ -Lactamen **14** in moderaten bis sehr guten Ausbeuten sowie Enantio- und Diastereoselektivitäten (Schema 4a). Die direkte katalytische Aktivierung von aliphatischen *p*-Nitrophenylestern über NHC-Organokatalyse war auf analoge Weise möglich.^[7] Zudem katalysierten von **V** und **VI** abgeleitete NHCs die Dominoreaktion von Ester **12a** mit α,β -ungesättigten Iminen **15**, die aus Isatin hergestellt worden waren, zu den Spirooxindolen **16** in moderater Ausbeute und Stereoselektivität (Schema 4b).^[8] Unter Verwendung der aus **II** und **III** entstandenen NHCs wurde die Bildung der von Essigsäureestern abgeleiteten Triazoliumenolate und deren Anwendung in verwandten Dominosequenzen aus Michael-Addition Cyclisierung möglich.^[9]

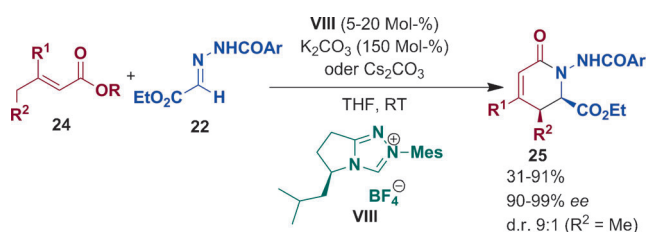
Chi und Mitarbeiter vermuteten weiterhin, dass die Aktivierung des β -sp³-Kohlenstoffatoms als Nucleophile wirkender gesättigter Ester durch NHC-Organokatalyse möglich sei.^[10] Die mit NHC und DBU generierten nucleophilen β -Kohlenstoffatome gehen enantioselektive Dominoreaktionen mit Elektrophilen wie Enonen, Ketonen und Hydrazonen ein (Schema 5). Das NHC aus **VII** katalysierte Dominoreaktionen gesättigter Ester **17** mit Enonen **18**, die über eine Sequenz aus Michael-Addition, Aldolkondensation und Lactonisie-



Scheme 5. Dominoreaktionen über β -aktivierte Ester.

rung, gefolgt von einer Decarboxylierung, abliefen und die entsprechenden Cyclopentene **19** in akzeptablen bis sehr guten Ausbeuten und mit hohen Stereoselektivitäten lieferten (Schema 5a). Die β -Esteraktivierungsstrategie wurde erweitert, um Dominosequenzen aus 1,2-Addition und Lactonisierung oder Lactamisierung mit Trifluormethylketonen **20** und Hydrazonen **22** zu entwickeln, die die entsprechenden Lactone **21** bzw. Lactame **23** mit moderater bis guter Stereokontrolle lieferten (Schema 5b,c).

Kürzlich wurde die direkte γ -Kohlenstoff-Funktionalisierung von α,β -ungesättigten Estern **24** durch NHC-Katalyse beschrieben.^[11] Der NHC-Präkatalysator **VIII** bildet das vinyloge Triazoliumenolat **D** (Schema 1) und geht eine Sequenz aus asymmetrischer 1,2-Addition und Lactamisierung mit den Hydrazonen **22** ein, wodurch die δ -Lactame **25** mit exzellenten Stereoselektivitäten gebildet werden (Schema 6).



Scheme 6. Dominoreaktionen über γ -aktivierte Ester.

Die δ -Lactame **25** fungieren als Vorstufen für eine vierstufige Synthese der jeweiligen Pípecolinsäurederivate.

Die vor kurzem beschriebenen und in diesem Highlight zusammengefassten organokatalytischen Eintopfsequenzen demonstrieren auf beeindruckende Weise das große Synthesepotenzial des schnell wachsenden Gebiets der asymmetrischen NHC-Organokatalyse. Die selektive und flexible α -, β - und γ -Aktivierung einfacher und leicht verfügbarer Ester als Substrate ist eine bedeutende Verbesserung und wird den Weg für neue asymmetrische Dominoreaktionen ebnen.

Eingegangen am 15. November 2013

Online veröffentlicht am 21. Januar 2014

- [1] Ausgewählte Übersichtsartikel: a) D. Enders, C. Grondal, M. R. M. Hüttl, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1590; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570; b) A. M. Walji, D. W. C. MacMillan, *Synlett* **2007**, 1477; c) C. Grondal, M. Jeanty, D. Enders, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 167; d) H. Pellissier, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 237; e) S. Goueddranche, W. Raimondi, X. Bugaut, T. Constantieux, D. Bonne, J. Rodriguez, *Synthesis* **2013**, 1909.
- [2] Ausgewählte Übersichtsartikel zur NHC-Katalyse: a) D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606; b) J. L. Moore, T. Rovis, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 118; c) A. Grossmann, D. Enders, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 320; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 314; d) J. Douglas, G. Churchill, A. D. Smith, *Synthesis* **2012**, 2295; e) J. Izquierdo, G. E. Hutson, D. T. Cohen, K. A. Scheidt, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 11854; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11686; f) X. Bugaut, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3511; g) S. J. Ryan, L. Candish, D. W. Lupton, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4906.
- [3] a) E. F. Connor, G. W. Nyce, M. Myers, A. Möck, J. L. Hedrick, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 914; b) G. A. Grasa, R. M. Kissling, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3583; c) G. W. Nyce, J. A. Lamboy, E. F. Connor, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3587; d) Y. Suzuki, K. Yamauchi, K. Muramatsu, M. Sato, *Chem. Commun.* **2004**, 2770; e) T. Kano, K. Sasaki, K. Maruoka, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1347; f) M. Movassaghi, M. A. Schmidt, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2453.
- [4] S. J. Ryan, L. Candish, D. W. Lupton, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14176.
- [5] J. Cheng, Z. Huang, Y. R. Chi, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 8754; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8592.
- [6] L. Hao, Y. Du, H. Lv, X. Chen, H. Jiang, Y. Shao, Y. R. Chi, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2154.
- [7] L. Hao, S. Chen, J. Xu, B. Tiwari, Z. Fu, T. Li, J. Lim, Y. R. Chi, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4956.
- [8] L. Hao, C. W. Chuen, R. Ganguly, Y. R. Chi, *Synlett* **2013**, 1197.
- [9] S. Chen, L. Hao, Y. Zhang, B. Tiwari, Y. R. Chi, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5822.
- [10] Z. Fu, J. Xu, T. Zhu, W. W. Y. Leong, Y. R. Chi, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 835.
- [11] J. Xu, Z. Jin, Y. R. Chi, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5028.